

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-059529

(43)Date of publication of application : 26.02.2004

(51)Int.Cl.

A61K 7/00  
A01N 25/02  
A01N 25/30  
A61K 9/127  
A61K 47/14  
A61K 47/28  
A61K 47/44  
C05G 3/00  
C05G 5/00

(21)Application number : 2002-222234

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 31.07.2002

(72)Inventor : KAMIYAMA HIROKI  
SUZUKI TADAYUKI  
HASEBE KEIKO

## (54) MULTILAYER LIPOSOME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a multilayer liposome which is readily prepared and is stable with time and a multilayer liposome preparation.

SOLUTION: The multilayer liposome comprises (A) a polar lipid, (B) a nonionic surfactant having 1-9 HLB, (C) a nonionic surfactant having >9 and ≤20 HLB and water in a weight ratio [(C)/(A) + (B)] of 0.8-3.5. The multilayer liposome preparation is obtained by formulating the multilayer liposome with (E) a physiologically active substance. The multilayer liposome which is readily prepared and is stable with time and has a high concentration can simply and stability be mass-produced. The multilayer liposome can be used for applications e.g. cosmetics, external preparations such as medicines, fertilizers and agrochemicals as a highly functional material, because a water-soluble, an oil-soluble or an amphipathic physiologically active substance can be encapsulated in the multilayer liposome.

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-59529

(P2004-59529A)

(43) 公開日 平成16年2月26日(2004.2.26)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

A61K 7/00

A01N 25/02

A01N 25/30

A61K 9/127

A61K 47/14

F I

A61K 7/00

A61K 7/00

A61K 7/00

A01N 25/02

A01N 25/30

T

M

N

テーマコード (参考)

4C076

4C083

4H011

4H061

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-222234 (P2002-222234)

(22) 出願日 平成14年7月31日 (2002.7.31)

(71) 出願人 000000918  
花王株式会社  
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1  
O号

(74) 代理人 110000084  
特許業務法人アルガ特許事務所

(72) 発明者 上山 弘樹  
和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会  
社研究所内

(72) 発明者 鈴木 忠幸  
和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会  
社研究所内

(72) 発明者 長谷部 恵子  
和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会  
社研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多層リポソーム

## (57) 【要約】

【解決手段】 (A) 極性脂質、(B) HLB1~9の非イオン性界面活性剤、(C) HLBが9を超え、20までの非イオン性界面活性剤、及び水を含有し、(C)/(A)+(B)が重量比で0.8~3.5である多層リポソーム、及び該多層リポソームに(E)生理活性物質を配合した多層リポソーム製剤。

【効果】 調製が容易で、経時的にも安定な高濃度の多層リポソームを簡単かつ安定に大量生産することが出来る。該多層リポソーム中には水溶性、油溶性、又は両親媒性の生理活性物質を封入することが出来るため、高機能素材として化粧品、医薬品等の外用剤、肥料、農薬用等の用途に使用できる。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(A) 極性脂質、(B) HLB 1～9 の非イオン性界面活性剤、(C) HLB が 9 を超え、20 までの非イオン性界面活性剤、及び水を含有し、(C) / [(A) + (B)] が重量比で 0.8～3.5 である多層リポソーム。

## 【請求項 2】

更に、(D) 多層リポソーム形成助剤を含有し、(D) / [(A) + (B)] が重量比で 0.05～0.6 である請求項 1 記載の多層リポソーム。

## 【請求項 3】

(D) 成分がコレステロール類、該コレステロール類の脂肪酸エステル、及び該コレステロール類のアルキルエーテルから選ばれる多層リポソーム形成助剤である、請求項 1 又は 2 記載の多層リポソーム。 10

## 【請求項 4】

請求項 1～3 の何れか 1 項記載の多層リポソームに (E) 生理活性物質を配合した多層リポソーム製剤。

## 【請求項 5】

請求項 1～4 の何れか 1 項記載の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する外用剤。

## 【請求項 6】

請求項 1～4 の何れか 1 項記載の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する肥料組成物。 20

## 【請求項 7】

請求項 1～4 の何れか 1 項記載の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する農薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明が属する技術分野】

本発明は、多層リポソーム、又はこの中に種々の生理活性物質を封入した多層リポソーム製剤に関する。多層リポソーム又は多層リポソーム製剤は例えば、化粧品や医薬品等の外用剤、肥料、農薬等として有用である。 30

## 【0002】

## 【従来の技術】

ドラッグデリバリーシステム (DDS) という概念を用いて、効率的に薬剤を患部に輸送、又は吸収、保持させて、薬効を高めたり、持続したりする技術は、近年急速に拡大しており、実用化された例も数多く見られる。

DDS の中では、徐放性製剤、TTS (Transdermal Therapeutic System: 経皮投与法)、ターゲティング剤、高齢者用製剤などの分野が注目されているが、技術的な面では TTS 関連の特許が最近最も多く出願されている。

TTS に用いられる基剤は、多糖、脂肪酸 (エステル)、ビニルポリマー、ペプチド・蛋白質などであるが、細胞膜の構成成分であるリン脂質や脂肪酸グリセリド、また皮膚角質層の主要成分であるセラミドなども利用される。しかし、リン脂質やセラミドをリポソームの形態にするためには高度な技術が必要とされる。例えば特開平 10-316555 号や特開 2000-63265 号には、皮膚の保護または治療用の外用剤として脂溶性薬物を含有するリポソームがクロロホルムなどの有機溶媒を用いて得られることが記載されている。 40

## 【0003】

また、これまでに様々な油脂誘導体を用いて多層リポソームを製造する技術は数多く知られている。例えば、特開平 8-59449 号のように、脂肪酸モノグリセリドとアルキルグリセリンエーテルの組み合わせで安定なリポソーム組成物を製造する方法が知られている、また、特開 2000-186013 号などのように、特定の合成セラミドを使用する 50

ことにより、牛脳などの天然物由来の原料ではなく、安全で比較的安価なりポソーム組成物の製造が試みられている。リン脂質を使用する技術としては、特開昭62-95134号や特開平3-293024号など、水素添加レシチンを用いて、リポソームを製造する技術が知られている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、レシチン由来の臭いや色は、化粧品や医薬品にとって好ましくない。また、リオトロピック液晶のリポソーム製剤は、経時的に極性脂質の結晶化が進み、パフォーマンスの低下が問題となる。また、特開平10-316555号や特開2000-63265号では有機溶媒を用い、操作が煩雑になるという欠点がある。

本発明は、調製が容易で、経時的にも安定な多層リポソーム及び多層リポソーム製剤を得ることを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、(A)極性脂質、(B)HLB1~9の非イオン性界面活性剤、(C)HLBが9を超え、20までの非イオン性界面活性剤、及び水を含有し、(C)/[(A)+(B)]が重量比で0.8~3.5である多層リポソームを提供するものである。

本発明の多層リポソームは脂質2分子膜が何層にも重なり合ったタマネギ状の構造である。本発明の多層リポソームは、極性脂質と非イオン性界面活性剤と水とを特定の比率で組み合せることによって球状に集合したリオトロピック液晶として調製することができ、その形成は偏光顕微鏡でマルターゼクロスと呼ばれる十字模様によって確認できる。

HLBはグリフィン(Gri f f i n)の式によって定義されるものであり、親水性-親油性バランスを示す。このグリフィンの式は、 $HLB = (\text{親水基部分の分子量} / \text{界面活性剤の分子量}) \times (100 / 5)$ で表されるものである(「新・界面活性剤入門」三洋化成工業株式会社、昭和60年11月1日発行、第128頁)。

本発明はまた、上記多層リポソームに(E)生理活性物質を配合した多層リポソーム製剤を提供するものである。本願で云う生理活性物質とは、ごく微量で作用し、生体の生理的機能に何らかの影響を与える化学物質を意味する。

本発明はまた、上記の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する外用剤を提供するものである。

更に本発明は、上記の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する肥料組成物を提供するものである。

更に本発明は、上記の多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する農薬組成物を提供するものである。

【0006】

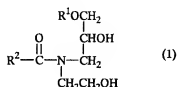
【発明の実施の形態】

本発明で用いられる(A)成分の極性脂質とは、親水部と疎水部を併せ持ち、水には溶解しない室温(25℃)で固形の物質であり、例えば、セラミド類及びその類縁体、スフィンゴ糖脂質、糖脂質、リン脂質、高級アルコール、脂肪酸、及びジグリセリドから選ばれる極性脂質が挙げられる。

セラミド類としては、例えば次の一般式(1)で表わされるアミド誘導体が挙げられる。

【0007】

【化1】



【0008】

10

20

30

40

50

(式中、 $R^1$  は炭素数 10～26 の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示し、 $R^2$  は炭素数 9～25 の直鎖又は分岐鎖の飽和又は不飽和の炭化水素基を示す。)

【0009】

本発明で使用する (A) 成分の極性脂質としては、特に制限はないが、多層リポソームを形成する基剤として、疎水部のそれぞれのアルキル若しくはアルケニル又はアシル炭素数 8～30 のものが好ましく、特に炭素数 12～18 のものが好ましい。又、常温で固形であり、白色から淡黄色で安定供給可能なものが好ましい。

(A) の含有量は、多層リポソーム調製上の観点から、0.1～2.5 重量% が好ましく、0.5～2.0 重量% であることがより好ましい。

【0010】

(B) 成分としては、モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられる。炭素数 8～30 の HLB1～9 の非イオン性界面活性剤なら何でもよいが、経時的な多層リポソーム構造の変化を抑制するために、炭素数 8～30、特に 12～18 の飽和又は不飽和のアルキル基を有するものを使用することが好ましい。

(B) 成分の非イオン性界面活性剤は多層リポソームの安定性向上の観点から HLB1.5～8 が好ましく、HLB2～7 がより好ましい。

(B) の含有量は、多層リポソーム調製上の観点から、0.1～2.5 重量% が好ましく、0.5～2.0 重量% がより好ましい。

【0011】

(C) 成分としては、アルキルポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンアルキル又はアルケニルエーテル、テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどが挙げられる。極性脂質とトリオロピク液体を形成させるために、非イオン性界面活性剤としては HLB9 を超えて、20 までのものなら何れでもよいが、親水基部分のエチレンオキシド (以下、EO と略す。) 平均付加モル数が 4～30 で、炭素数 8～24 の飽和又は不飽和の脂肪酸部分を有するポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル；親水基部分の EO 平均付加モル数が 1～23 で、炭素数 8～24 のアルキル又はアルケニル部分を有するポリオキシエチレンアルキル又はアルケニルエーテル；親水基部分の EO 平均付加モル数が 80～300 で、炭素数 8～24 の飽和又は不飽和の脂肪酸部分を有するポリエチレングリコール脂肪酸エステル；EO 平均付加モル数 20～100 のポリオキシエチレン硬化ひまし油；親水基部分の EO 平均付加モル数が 20～80 で、炭素数 8～24 の飽和又は不飽和の脂肪酸部分を有するテトラ脂肪酸ソルビットなどが好ましい。

親水基部分の EO 平均付加モル数が 15～20 で、炭素数 12～18 の脂肪酸部分を有するポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルや、親水基部分の EO 平均付加モル数が 6～13 で、炭素数 12～18 のアルキル部分を有するポリオキシエチレンアルキルエーテル；親水基部分の EO 平均付加モル数が 140～200 で、炭素数 12～18 の飽和脂肪酸部分を有するポリエチレングリコール脂肪酸エステル；EO 平均付加モル数 40～60 のポリオキシエチレン硬化ひまし油；親水基部分の EO 平均付加モル数が 30～60 で、炭素数 12～18 の不飽和脂肪酸部分を有するテトラ脂肪酸ソルビットなどが特に好ましい。

(C) 成分の非イオン性界面活性剤は多層リポソームの安定性向上の観点から HLB1.1～1.9 が好ましく、HLB1.3～1.8 がより好ましい。

(C) の含有量は、多層リポソーム調製上の観点から、0.4～3.0 重量% が好ましく、1～2.5 重量% がより好ましい。

【0012】

本発明多層リポソーム中には水が含まれる。水は、多層リポソーム調製上の観点から多層リポソーム中に 40～99 重量%、更に 50～90 重量% 含有されるのが好ましい。

本発明は、(A) 成分、(B) 成分、(C) 成分及び水に加えて更に (D) 多層リポソーム

10

20

30

40

50

ム形成助剤を含有し、 $(D) / [(A) + (B)]$  が重量比で  $0.05 \sim 0.6$  であるのが好ましい。

【0013】

(D) 成分としては、コレステロール、スチグマステロール、ラノステロール、エルゴステロールなどのコレステロール類、該コレステロール類の脂肪酸エステル、及び該コレステロール類のアルキルエーテルなどが挙げられる。コレステロール脂肪酸エステル及びコレステロールアルキルエーテル中のアルキル基は、多層リポソーム構造形成を助成するために炭素数  $10 \sim 26$  のものが好ましく、特に炭素数  $12 \sim 22$  の直鎖、又は分岐鎖のものが好ましい。

【0014】

(配合比率)

リオトロピック液晶構造を形成させるために、 $(C) / [(A) + (B)]$  は重量比で  $0.8 \sim 3.5$  であり、 $1.0 \sim 3.0$  が好ましく、 $1.5 \sim 2.5$  がより好ましい。

多層リポソーム構造を形成するために、 $(D) / [(A) + (B)]$  は重量比で  $0.05 \sim 0.6$ 、更に  $0.1 \sim 0.5$ 、特に  $0.2 \sim 0.4$  が好ましい。

(A) と (B) の配合比は、多層リポソームの安定性向上の観点から、 $(A) / (B)$  が重量比で  $0.01 \sim 100$ 、更に  $0.05 \sim 20$ 、特に  $0.1 \sim 5$  であるのが好ましい。

$[(A) + (B)]$  の含有量は、多層リポソーム調製上の観点から、多層リポソーム全体の  $0.5 \sim 30$  重量%、更に  $1 \sim 20$  重量% であるのが好ましい。

【0015】

(E) 成分としては、水溶性、油性、両親媒性のものなら何でも良いが、皮膚及び人体に対して安全なものが好ましい。例えば、保湿剤；抗炎症剤；抗酸化剤；抗菌剤；収斂剤；美白剤；抗老化剤；育毛剤；血流促進剤；細胞賦活剤；スリミング剤；抗アレルギー剤；活性酸素消去剤； $\alpha$ -リダクターゼ阻害剤；後述する微量要素等の肥料；後述する殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、除草剤、植物成長調節剤等の農薬などの、天然物質又は化学合成物質由来の生理活性物質が挙げられる。これらの (E) 成分は、多層リポソーム製剤中に  $0.0001 \sim 5$  重量%、更に  $0.001 \sim 1$  重量% 含有されるのが好ましい。

【0016】

多層リポソーム又は多層リポソーム製剤には、外用剤として用いる場合、上記必須成分 (A) ～ (E) 以外に、更に (A)、(B)、(C)、(D) 又は (E) 成分以外の、油剤、保湿剤、粘度調整剤、pH 調整剤、紫外線吸収剤、防腐剤、香料、溶剤、無機又は有機粉体、殺菌剤、着色剤等を適宜配合することができ、多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する外用剤が得られる。

【0017】

また、多層リポソーム又は多層リポソーム製剤は、肥料に用いる場合、肥料成分を配合することができ、多層リポソーム又は多層リポソーム製剤を含有する肥料組成物が得られる。肥料成分としては、N、P、K、Ca、Mg、S、B、Fe、Mn、Cu、Zn、Mo、Cl、Si、Na 等、特に N、P、K、Ca、Mg の供給源となる無機物及び有機物が挙げられる。そのような無機物としては、硝酸アンモニウム、硝酸カリウム、硫酸アンモニウム、塩化アンモニウム、リン酸アンモニウム、尿酸アンモニウム、リン酸カリウム、過リン酸石灰、焙成リン肥 ( $3MgO \cdot CaO \cdot P_2O_5 \cdot 3CaSiO_2$ )、硫酸カリウム、塩化カリウム、硝酸石灰、消石灰、炭酸石灰、硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等が挙げられる。また、有機物としては、鶏フン、牛フン、バーク堆肥、アミノ酸、ペプトン、ミエキ、発酵エキス、有機酸 (クエン酸、グルコン酸、コハク酸等) のカルシウム塩、脂肪酸 (ギ酸、酢酸、プロピオン酸、カプリル酸、カプリン酸、カブロン酸等) のカルシウム塩等が挙げられる。これら肥料成分は界面活性剤と併用することもできる。肥料成分は、稲や野菜の露地栽培のように、土壤中に元肥として肥料成分が十分施用されている場合にはあえて配合する必要はない。また、養液土耕や水耕栽培のように元肥の過剰施用を避け肥料成分をかん水と同じに与えるようなタイプの栽培形態には肥料成分を配合することが好ましい。

## 【0018】

多層リボソーム又は多層リボソーム製剤は、農業に用いる場合、農業原体を配合することができ、多層リボソーム又は多層リボソーム製剤を含有する農業組成物が得られる。農業原体とは農業の有効成分であり、例えば「農業ハンドブック1998年版」（第10版、平成10年12月15日、社団法人日本植物防疫協会発行）に記載されたものが挙げられる。その具体例としては、殺菌剤、殺虫剤、殺ダニ剤、除草剤、植物成長調節剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

## 【0019】

殺菌剤としては、有機硫黄殺菌剤として、ジネブ剤、マンネブ剤、チウラム剤、マンゼブ剤、ポリカーバメート剤、プロピネブ剤等；ベンズイミダゾール系殺菌剤としてはベノミル剤、チオファネートメチル剤等；ジカルボン酸系殺菌剤としてはイプロジオン剤、プロシミドン剤等；その他の合成殺菌剤としてはトリアジン剤、イミノクタジン酢酸塩剤、イソプロチオラン剤、TPN剤、プロベナゾール剤、キャプタン剤、フルオルイミド剤、DPC剤、イミノクタジンアルベシル酢酸等；ステロール生合成阻害剤としては、トリフミゾール剤、ピテルタノール剤、ピフェノックス剤、フェナリモル剤、トリホリン剤、トリアジメホーン剤、ミクロブタニル剤、ジフェノコナゾール剤、イミベンコナゾール剤等、酸アミド系殺菌剤としては、メタラキシル剤、メブニル剤等、銅殺菌剤としては、無機銅剤、有機銅剤等；抗生物質殺菌剤としては、ストレプトマイシン剤、ポリオキシシン剤、ブラストサイジンS剤、カスガマイシン剤、パリダマイシン、オキシテトラサイクリン剤等；土壌殺菌剤としては、エクロメゾール剤、ヒドロキシイソキサゾール剤等；メラミン生合成阻害剤としては、フサライド剤、カルプロバミド剤、有機リン系殺菌剤としては、IBP剤、EDDP剤、ホセチル剤等；無機殺菌剤としては、無機硫黄剤、炭酸水素塩剤等；メトキシアクリレート系殺菌剤としては、アゾキシストロビン、クレソキシムメチル剤等；アニリノピリミジン系殺菌剤としては、メバニピリウム剤等；合成抗細菌剤としては、オキシリニック酸剤等；天然物殺菌剤としては大豆レシチン等；生物由来の殺菌剤としては、対抗菌剤等が挙げられる。

## 【0020】

殺虫剤の場合、ピレスロイド系殺虫剤としては、フェンバレーレート剤、シフルトリン剤、ペルメトリン剤、フルシトリネート、エトフェンプロックス剤等；有機リン系殺虫剤としては、DDVP剤、MEP剤、マラソン剤、ジメトエート剤、PAP剤、MPP剤、DMTP剤、EPN剤等；カーバメート系殺虫剤としては、BPMC剤、NAC剤、ソメシル剤等；ネオイストキシ系殺虫剤としては、カルタップ剤等；天然物系殺虫剤としては、除虫菊由来のピレトリン剤、ピペロニルブトキシド剤、マメ科のかん木デリス由来のロテノン剤、ニコチン剤、大豆レシチン剤、ゲンブン剤等が挙げられる。昆虫成長制御剤（IGR剤）としては、ジフルベンズロン剤、テフルベンズロン剤、クロルフルアズロン剤、プロフェジン剤、イソプロチオラン剤、フルフェノクスロン剤等が挙げられる。

## 【0021】

また殺ダニ剤としては、ケルセン剤、BPPS剤、酸化フェンブタスズ剤、ヘキシチアゾクス剤、アミトラスズ剤、フェンピロキシメート剤、テフフェンピラド剤、ハルフェンプロックス剤、ピアラホス剤等；クロロニコチル系殺虫剤としては、イミダクロプリド剤等；その他の合成殺虫剤としては、オレイン酸ナトリウム剤、オレイン酸カリウム液剤等；殺線虫剤としては、D-D剤、タゾメット剤、ベノミル剤等；生物由来の殺虫剤としてはBT剤等が挙げられる。

## 【0022】

除草剤としては、酸アミド系除草剤としては、DCPA剤、アラクローラ剤、アシュラム剤等；尿素系除草剤として、DCMU剤、リニューロン剤等が挙げられる。ビビリジウム系除草剤としては、例えばバラコート剤、ジクワット剤等が挙げられる。ダイアジン系除草剤としては、例えばブロマシル剤、レナシル剤等が挙げられる。S-トリアジン系除草剤としては、例えばC-A剤、シメトリン剤等が挙げられる。その他の有機除草剤としては、例えばDBN剤等のニトリル系除草剤、セトキシジム剤、クレトジム剤等が挙げ

られる。ジニトロアニリン系除草剤としては、例えばトリフルラン剤、ベンディメタリン剤等が挙げられる。カーバメート系除草剤としては、ベンチカーブ剤等が挙げられる。芳香族カルボン酸系除草剤としては、例えばMDBA剤等が挙げられる。フェノキシ酸系除草剤としては、2, 4-P A剤、シハロップブチル剤等が挙げられる。有機リン系除草剤としては、ピペロホス剤、ブタンミホス剤等が挙げられる。アミノ酸系除草剤としては、グリホサート剤、ピアラホス剤、グルホシネート剤等が挙げられる。脂肪酸系除草剤としては、ペラルゴン酸剤、DPA剤等が挙げられる。スルホニル尿素系除草剤としては、チフェンスルフロンメチル剤、フラザルスルフロン剤、ペンシルフロンメチル剤等が挙げられる。ピリミジルオキシ安息香酸系除草剤としては、ビスピリバックナトリウム塩等が挙げられる。ダイアゾール系除草剤としては、ピラゾレート剤等が挙げられる。

10

【0023】

これらの除草剤のうち、酸アミド系除草剤、ダイアジン系除草剤、ニトリル系除草剤、ジニトロアニリン系除草剤、芳香族カルボン酸系除草剤及びアミノ酸系除草剤が好ましく、特にアミノ酸系除草剤、中でもピアラホス剤、グルホシネート剤又はグリホサート剤が好ましい。

【0024】

更に植物成長調節剤としては、オーキシン拮抗剤としては、マレイン酸ヒドラジド剤、ウニコナゾール剤等；オーキシン剤としては、インドール酪酸剤、1-ナフチルアセトアミド剤、4-CPA剤等；サイトカイニン剤としては、ホルクロルフェニユロン剤等；ジベレリン剤としてはジベレリン剤等、その他のわい化剤としては、ダミノジット剤等；蒸散抑制剤としては、パラフィン剤等；その他の植物成長調節剤としては、コリン剤等；生物由来の植物成長調整剤としては、クロレラ抽出物剤、シタケ菌糸体抽出物等；エチレン剤としては、エテホン剤等が挙げられる。生理活性物質が化粧品や医薬品等の外用剤、肥料、農薬等の場合、多層リボソームに内添すること、外添すること、両方を併用することのいずれの方法をとることもできる。内添する場合に、肥料は水溶性のものが好ましく、外用剤は油溶性、両親媒性のものが好ましい。

20

【0025】

(多層リボソーム組成物の製造方法)

まず、80℃で(A)成分、(B)成分、及び(D)成分の油相成分を完全に均一溶解混合する。(E)成分のうちで親油性、又は両親媒性の生理活性物質は、このときに加えて均一混合する。

30

次に、(C)成分の親水性の非イオン性界面活性剤などの水相成分を添加し、再び80℃まで加温する。(E)成分のうちで親水性の生理活性物質はこのときに加えて均一溶解する。

油相成分が完全に融解したことを確認した後、攪拌を行ないながら、系内温度を徐々に40℃前後まで冷却する。冷却の途中で、混合物は自己凝集によりリोटロピック液晶に相転移し、多層リボソーム組成物となる。

攪拌装置は、系内を均一に攪拌できるプロペラミキサーのようなものでも良いが、粘度が高いような場合は、アジホモミキサーなどを用いて均一攪拌を行なう。

40

尚、ここで多層リボソーム組成物は、多層リボソーム又は多層リボソーム製剤を意味する。

【0026】

【実施例】

以下に実施例によって更に本発明を説明する。

実施例1～6及び比較例1～6

上記の多層リボソーム組成物の製造方法に基づいて、表1及び表2に示す実施例1～6及び比較例1～6の組成物を調製し、多層リボソーム構造の形成の有無と組成物の安定性を確認した。表1及び表2中の数値は重量%である。

【0027】

50



【表1】

| 分類   | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 | 実施例4 | 実施例5 | 実施例6 |
|--|------|------|------|------|------|------|
| (A) 極性脂質   |      |      |      |      |      |      |
| N-(ヘキサデシロキシヒドロキシプロピル)-キヒドロキシエチルヘキサデカナミド <sup>a1</sup>  | 6    | 3    | 5    | 5    | —    | —    |
| N-(ヘキサデシロキシヒドロキシプロピル)-キヒドロキシエチルデカナミド <sup>a2</sup>     | —    | —    | —    | 5    | —    | —    |
| N-(デトラデシロキシヒドロキシプロピル)-キヒドロキシエチルデカナミド <sup>a3</sup>     | —    | —    | —    | 5    | —    | —    |
| ステアリルアルコール   | —    | —    | —    | —    | 6    | 6    |
| ヘニアルアルコール  | 3    | —    | —    | —    | 3    | 3    |
| (B) 低阻非イオン性界面活性剤                                       |      |      |      |      |      |      |
| ステアリン酸モノグリセリド (HLB3, ②)                                | —    | 6    | 5    | —    | —    | —    |
| ソルビタンモノステアレート (HLB4, ⑦)                                | 3    | 6    | —    | 1    | 3    | 3    |
| プロピレングリコールモノステアレート (HLB3, ①)                           | —    | —    | 5    | —    | —    | —    |
| (C) 高阻非イオン性界面活性剤                                       |      |      |      |      |      |      |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20B0) <sup>a4</sup> (HLB14, 9) | 18   | —    | —    | 15   | —    | 18   |
| ポリオキシエチレン硬化ひまし油 (60B0) <sup>a4</sup> (HLB14, ①)        | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール (140B0) <sup>a4</sup> (HLB19, 4)   | —    | 6    | 6    | 6    | —    | —    |
| (D) 多層リポソーム形成剤   |      |      |      |      |      |      |
| イソステアリン酸コレステロールエステル                                    | 1    | —    | —    | —    | —    | 1    |
| コレステロール  | 0.2  | —    | —    | 0.2  | —    | 0.2  |
| (E) 生理活性物質   |      |      |      |      |      |      |
| d1- $\alpha$ -脂糖トコフェロール                                | —    | 0.3  | —    | —    | —    | 0.3  |
| 天然ビタミンD <sub>3</sub>                                   | —    | —    | 0.1  | —    | —    | 0.1  |
| 水  | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   |
| 計  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 多層リポソーム形成  | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| 保存安定性  | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| 40℃  | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| 25℃  | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| -5℃  | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    | ○    |
| (C)/(A+B) (重量比)  | 1.5  | 1    | 1    | 0.94 | 1.5  | 1.5  |
| (D)/(A+B) (重量比)  | 0.08 | 0.4  | 0.4  | 0.38 | —    | 0.08 |

<sup>a1</sup>: 合成セラミドSLB66 (花王製)、<sup>a2</sup>: 合成セラミドSLB60 (花王製)、<sup>a3</sup>: 合成セラミドSLB40 (花王製)、<sup>a4</sup>: ( )内B0の平均付加モル数を示す。

【0028】

【表2】

10

20

30

40

| 分類   | 比較例1 | 比較例2 | 比較例3 | 比較例4 | 比較例5 | 比較例6 |
|--|------|------|------|------|------|------|
| (A) 極性脂質   |      |      |      |      |      |      |
| N-(ヘキサデシドロキシヒドロキシプロピル)-N-ヒドロキシエチルヘキササナミド <sup>※1</sup> | —    | 3    | 5    | 5    | 6    | —    |
| N-(ヘキサデシドロキシヒドロキシプロピル)-N-ヒドロキシエチルデカナミド <sup>※2</sup>   | —    | —    | —    | 5    | —    | —    |
| N-(テトラデシドロキシヒドロキシプロピル)-N-ヒドロキシエチルデカナミド <sup>※3</sup>   | —    | —    | —    | 5    | —    | 0.6  |
| ステアリルアルコール   | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| ヘパニルアルコール  | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| (B) 低融非イオン性界面活性剤                                       |      |      |      |      |      |      |
| ステアリン酸モノグリセリド (HLB 3.8)                                | —    | —    | —    | —    | 3    | 0.3  |
| ソルビタンモノステアレート (HLB 4.7)                                | —    | —    | 5    | —    | —    | 0.3  |
| フロビレングリコールモノステアレート (HLB 3.0)                           | 3    | —    | —    | —    | 3    | —    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (HLB 14.9)                      | —    | —    | —    | 15   | 1.2  | —    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (HLB 14.0)                      | 18   | —    | —    | —    | —    | —    |
| モノステアリン酸ポリエチレングリコール (HLB 14.0)                         | —    | —    | —    | —    | —    | 6    |
| イソステアリン酸ポリエチレングリコール (HLB 14.0)                         | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| コレステロール  | 1    | —    | 6    | 6    | —    | —    |
| (D) 多層リポソーム形成助剤  | 0.2  | —    | —    | 0.2  | —    | 0.48 |
| (E) 生理活性物質   | —    | 0.3  | —    | —    | —    | —    |
| d1- $\alpha$ -酢酸トコフェロール                                | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| 天然ビタミンD油   | —    | —    | —    | —    | —    | —    |
| 天然ビタミン油  | —    | —    | 0.1  | —    | —    | —    |
| 水  | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   | 残部   |
| 計  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  | 100  |
| 多層リポソーム形成  | △    | △    | △    | △    | △    | △    |
| 保存安定性  | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    |
| 40℃  | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    |
| 25℃  | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    |
| -5℃  | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    |
| (C)/[(A)+(B)] (重量比)                                    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    | ×    |
| (D)/[(A)+(B)] (重量比)                                    | 6    | 5    | —    | 1    | 0.1  | 5    |
| (E)/[(A)+(B)] (重量比)                                    | 0.33 | 2    | —    | 0.4  | 0.08 | 0.4  |

※1: 合成セラムIDS166 (花王製)、※2: 合成セラムIDS160 (花王製)、※3: 合成セラムIDS140 (花王製)、44: ( )内はB0の平均付加モル数を示す。

# 【0029】

多層リポソーム構造の形成は、偏光顕微鏡でマルターゼクロスと呼ばれる十字模様を観察出来るかどうかで判断を行った。マルターゼクロスが確認出来たものは、多層リポソーム構造をとり、それ以外は多層リポソーム構造をとりえないと判断した。評価基準は以下の通りである。

○：調製直後にマルターゼクロスが全体的に確認できた。

△：調製直後にマルターゼクロスが部分的に確認できた。

×：調製直後にマルターゼクロスが全く確認できなかった。

また、調製した組成物は、40℃、25℃、-5℃でそれぞれ保存し、1ヶ月後に同様な偏光顕微鏡観察を行った。このとき、調製直後のマルターゼクロスと同じような状態が確認出来たものは安定性良好とし、それ以外のものは安定性不良とした。

評価基準は以下の通りである。

○：1ヶ月後にマルターゼクロスが全体的に確認できた。

×：1ヶ月後にマルターゼクロスが全く確認できなかった。

【0030】

(多層リボソーム構造の形成)

実施例1～6の組成物は、すべてマルターゼクロスが観察できた。比較例1、2及び4～6の組成物は部分的にマルターゼクロスが観察できたが、均一ではなく、部分的にしか多層リボソーム構造が形成されていないことが示唆された。比較例3の組成物は、調製直後からマルターゼクロスが観察出来なかった。

【0031】

(保存安定性)

実施例1～6及び比較例1～6の組成物を40℃、25℃、-5℃でそれぞれ1ヶ月保存したのについて偏光顕微鏡観察を行った。その結果、実施例1～6の組成物は、いずれの温度でもマルターゼクロスが観察され、多層リボソーム構造が安定に保たれていることが確認出来た。しかしながら、比較例1～6の組成物は、マルターゼクロスが全く観察されず、保存により、多層リボソーム構造が変化してしまっていることが示唆された。

【0032】

(多層リボソームを使用した化粧品、医薬組成物、肥料組成物及び農薬組成物の処方例)

実施例 7 : 化粧水

|   | (重量%)  |    |
|---|--------|----|
| Nー (ヘキサデシロキシヒドロキシプロピル)ーNー<br>ヒドロキシエチルヘキサデカナミド*1 | 0.6    |    |
| モノミリスチン   | 0.15   | 10 |
| ソルビタンモノラウレート (HLB8.6)                           | 0.15   |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20EO)*2 (HLB14.9)       | 1.2    |    |
| イソステアリン酸グリセリルエーテル                               | 0.1    |    |
| コハク酸  | 0.1    |    |
| パラオキシ安息香酸メチル                                    | 0.1    |    |
| 変性エタノール   | 5.0    |    |
| 86%グリセリン  | 7.0    | 20 |
| ユーカリエクス   | 1.0    |    |
| ブラセンタエクス  | 0.3    |    |
| 着色料 (青色1号)                                      | 微量     |    |
| 香料  | 0.01   |    |
| 精製水   | 残部     |    |
| 計   | 100.00 |    |

\*1 : 合成セラミド S L E 6 6 (花王製)

\*2 : ( ) 内は E O の平均付加モル数を示す。

【 0 0 3 3 】

## 実施例 8 : 乳液

|   | (重量%)  |    |
|---|--------|----|
| N- (ヘキサデシロキシヒドロキシプロピル) -N-                | 0.6    |    |
| ヒドロキシエチルヘキサデカナミド*1                        |        |    |
| ベヘニルアルコール                                 | 0.3    |    |
| ソルビタンモノステアレート (HLB4.7)                    | 0.3    |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20EO)*2 (HLB14.9) | 1.8    | 10 |
| イソステアリン酸コレステロールエステル                       | 0.1    |    |
| d1- $\alpha$ 酢酸トコフェロール                    | 0.02   |    |
| スクワラン                                     | 1.5    |    |
| パラオキシ安息香酸メチル                              | 0.4    |    |
| パラオキシ安息香酸ブチル                              | 0.1    |    |
| 86%グリセリン                                  | 10.0   |    |
| メチルシクロポリシロキサン                             | 3.0    | 20 |
| カルボキシビニルポリマー                              | 0.12   |    |
| 水酸化カリウム                                   | 0.036  |    |
| 香料  | 0.01   |    |
| 精製水                                       | 残部     |    |
| 計   | 100.00 |    |

\*1 : 合成セラミド S L E 6 6 (花王製)

\*2 : ( ) 内は E O の平均付加モル数を示す。

【0034】

## 実施例 9 : クリーム

|  | (重量%)  |    |
|--|--------|----|
| ステアリルアルコール                                 | 6.0    |    |
| ベヘニルアルコール                                  | 0.3    |    |
| ソルビタンモノステアレート (HLB4.7)                     | 3.0    |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20EO) *1 (HLB14.9) | 18.0   |    |
| コレステロール                                    | 1.0    | 10 |
| d1- $\alpha$ 酢酸トコフェロール                     | 0.2    |    |
| 天然ビタミンA油                                   | 0.3    |    |
| 天然ビタミンD油                                   | 0.1    |    |
| スクワラン                                      | 2.0    |    |
| 安息香酸ナトリウム                                  | 0.5    |    |
| 86%グリセリン                                   | 7.0    |    |
| メチルポリシロキサン                                 | 5.0    | 20 |
| 香料   | 0.01   |    |
| 精製水  | 残部     |    |
| 計  | 100.00 |    |

\* 1 : ( ) 内はEOの平均付加モル数を示す。  
【0035】

## 実施例 10 : 軟膏

|   | (重量%)  |    |
|---|--------|----|
| ステアリルアルコール                                | 5.0    |    |
| セタノール                                     | 2.0    |    |
| ベヘニルアルコール                                 | 6.0    |    |
| ソルピタンモノステアレート (HLB4.7)                    | 8.0    |    |
| ポリオキシエチレンソルピタンモノステアレート (20EO)*1 (HLB14.9) | 25.0   | 10 |
| イソステアリン酸コレステロールエステル                       | 6.0    |    |
| d1- $\alpha$ 酢酸トコフェロール                    | 0.2    |    |
| 天然ビタミンA油                                  | 0.3    |    |
| 天然ビタミンD油                                  | 0.1    |    |
| 86%グリセリン                                  | 10.0   |    |
| サリチル酸メチル                                  | 0.1    |    |
| 塩化ナトリウム                                   | 0.02   | 20 |
| アラントイン                                    | 0.5    |    |
| 精製水                                       | 残部     |    |
| 計   | 100.00 |    |

\*1 : ( ) 内はEOの平均付加モル数を示す。

【0036】

## 実施例 11 : 肥料組成物

|   | (重量%) |    |
|---|-------|----|
| ステアリルアルコール                                | 6     | 30 |
| ベヘニルアルコール                                 | 3     |    |
| ソルピタンモノステアレート (HLB4.7)                    | 3     |    |
| ポリオキシエチレンソルピタンモノステアレート (20EO)*1 (HLB14.9) | 18    |    |
| コレステロール                                   | 1     |    |
| 尿素  | 5     |    |
| 硝酸アンモニウム                                  | 5     | 40 |
| リン酸カリウム                                   | 10    |    |
| ビオチン                                      | 0.5   |    |
| 水   | 残部    |    |
| 計   | 100.0 |    |

\*1 : ( ) 内はEOの平均付加モル数を示す。

【0037】

## 実施例 12 : 農薬組成物

|                                 | (重量%) |    |
|---------------------------------|-------|----|
| ステアリルアルコール                      | 6     |    |
| ベヘニルアルコール                       | 3     |    |
| ソルビタンモノパルミテート (HLB6.7)          | 3     |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20EO)*1 | 18    |    |
| コレステロール                         | 1     | 10 |
| cis-11-ヘキサデセナール                 | 0.1   |    |
| シイタケ菌糸体抽出物                      | 10    |    |
| 水                               | 残部    |    |
| 計                               | 100.0 |    |

\*1 : ( ) 内は EO の平均付加モル数を示す。

【0038】

## 実施例 13 : クリーム (生理活性物質フリー)

|  | (重量%) |    |
|--|-------|----|
| ステアリン酸                                   | 2     |    |
| ステアリルアルコール                               | 7     |    |
| セチルアルコール                                 | 2     |    |
| 2-オクチルドデカノール                             | 6     |    |
| ステアリン酸モノグリセリド (HLB3.8)                   | 2     |    |
| ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート (E020)*1 (HLB16.7) | 10    | 30 |
| プロピレングリコール                               | 5     |    |
| 水  | 残部    |    |
| 計  | 100   |    |

\*1 : ( ) 内は EO の平均付加モル数を示す。

【0039】

実施例 7 ~ 13 に示されるような、多層リポソーム組成物を使用した化粧水、乳液、クリーム、軟膏、肥料組成物、農薬組成物を調製した。

多層リポソームの製造法に基づいて、常法通り、親油性及び両親媒性の材料は油相に、親水性の材料は水相に添加することにより、それぞれの組成物を得た。これらの組成物を実施例 1 ~ 6 及び比較例 1 ~ 6 に示したのと同じ方法で偏光顕微鏡観察した。結果は下記の表 3 の通りであった。

【0040】

【表 3】



|       | 多層リポソーム形成 | 保存安定性 |     |     |
|-------|-----------|-------|-----|-----|
|       |           | 40℃   | 25℃ | -5℃ |
| 実施例7  | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例8  | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例9  | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例10 | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例11 | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例12 | ○         | ○     | ○   | ○   |
| 実施例13 | ○         | ○     | ○   | ○   |

10

## 【0041】

実施例7～13の組成物は、偏光顕微鏡観察により、いずれもマルターゼクロスが観察され、経時的にも安定であったことから、化粧品や医薬品等の外用剤、肥料、農薬などとして使用できる。

## 【0042】

## 【発明の効果】

本発明では、特定の極性脂質、低HLB非イオン性界面活性剤及び高HLB非イオン性界面活性剤を特定の割合で配合することにより、調製が容易で、経時的にも安定な多層リポソームを得ることが出来る。また、クロロホルムなどの有機溶剤を用いることなく、高濃度の多層リポソームを簡単かつ安定に大量生産することが出来る。

20

また、多層リポソーム中には水溶性、油溶性、又は両親媒性の生理活性物質を封入することが出来るため、高機能素材として化粧品、医薬品等の外用剤、肥料、農業用等の用途に使用できる。

多層リポソームに生理活性物質が封入された多層リポソーム製剤は、生体へのとり込み促進や、少量で薬効効果がもたらされ、生理活性物質の効果を向上又は増強させることが期待される。

更に、多層リポソームにすることにより、多層リポソームを構成する極性脂質の効果が増強することも期待される。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 47/28  
A 6 1 K 47/44  
C 0 5 G 3/00  
C 0 5 G 5/00

F 1

A 6 1 K 9/127  
A 6 1 K 47/14  
A 6 1 K 47/28  
A 6 1 K 47/44  
C 0 5 G 3/00  
C 0 5 G 5/00

テーマコード (参考)

A

F ターム(参考) 4C076 AA21 BB31 CC04 CC32 DD37F DD41F DD44F DD52F DD63F DD70F

FF36

4C083 AA072 AA112 AB032 AB332 AC022 AC072 AC102 AC122 AC172 AC242

AC292 AC392 AC442 AC472 AC482 AC642 AC682 AC792 AD092 AD152

AD491 AD492 AD622 AD652 AD662 BB04 BB11 CC04 CC05 DD23

DD27 DD33 DD45 EE01

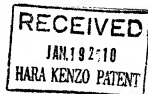
4H011 AB03 BAO1 BAO5 BB21 BC03 BC05 BC08 BC18 BC19 DA16

DH03

4H061 AA01 DD04 EE24 EE25 EE27 EE33 EE35 FF03 GG18 GG20

GG41

拒絶理由通知書



|          |                    |
|----------|--------------------|
| 特許出願の番号  | 特願2006-553042      |
| 起案日      | 平成21年12月28日        |
| 特許庁審査官   | 北畑 勝彦 3337 4C00    |
| 特許出願人代理人 | 特許業務法人原謙三国際特許事務所 様 |
| 適用条文     | 第29条第2項            |

この出願は、次の理由によって拒絶をすべきものです。これについて意見がありましたら、この通知書の発送の日から3か月以内に意見書を提出してください。

理 由

1. この出願の下記の請求項に係る発明は、その出願前に日本国内又は外国において、頒布された下記Aの刊行物に記載された発明又は電気通信回線を通じて公衆に利用可能となった発明に基いて、その出願前にその発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者が容易に発明をすることができたものであるから、特許法第29条第2項の規定により特許を受けることができない。

記 (引用文献等については下記Aを参照)

A

1. 特表平6-502158号公報
2. 特開平2-149336号公報
3. 特開2003-212776号公報
4. 特表2001-523230号公報
5. 特表平8-509202号公報
6. 特表平5-506397号公報
7. 特開平10-43578号公報
8. 韓国公開特許第2001-0083712号公報  
(Database CAPLUS on STN, AN 2004:914660)
9. 韓国公開特許第2004-0027829号公報  
(Database CAPLUS on STN, AN 2006:697561)
10. 特開2004-59529号公報

請求項1～10

[備考]

A1、A2（全体、特に、特許請求の範囲、実施例、特に、A1は第2頁左下欄、第3頁左下欄～右下欄）には、レシチン等のリン脂質等の両親媒性脂質を含む相と、水相とを、混合攪拌する工程を含む製法により製造され、サイズが本発明にて特定される範囲内にあり、有効成分の経皮送達等に使用される、多重層リポソームが開示されており、上述の両親媒性脂質を含む相にコレステロールを含む態様も開示されている。

A3（全体、特に、特許請求の範囲、実施例）には、レシチンを含む相と、水相とを、混合攪拌する工程を含む製法により製造され、サイズが本発明にて特定される範囲内にあり、有効成分の経皮送達に使用される、リポソームが開示されており、上述のレシチンを含む相にステロール、油、トリグリセリド（中性脂質）を含む態様も開示されている。A3のリポソームは、本発明のリポソームと同様の製法、具体的には、レシチンを含む相と水相とを混合攪拌する工程を含む製法により製造され、且つ、サイズも本発明にて特定される範囲内にあることからみて、本発明のリポソームと同様に、多重層リポソームであると推認される。

A1～A3に開示されるリポソームの製造において、リポソームの製造に通常使用される成分、例えば、スクアレン等の油（例えば、A4、特に、特許請求の範囲10、A5、特に、特許請求の範囲12、A6、特に、特許請求の範囲、A7、特に、特許請求の範囲、A8、特に、CAPLUS[online]の抄録）、セラミド（例えば、A8、A9、特に、CAPLUS[online]の抄録、A10、特に、[0006]、A5、特に、第8頁）、脂肪酸（A10、特に、[0006]）等を使用することは、当業者が容易に想到し得るものと認められる。

そして、効果について検討するに、明細書の記載を参照しても請求項に係る発明とすることにより先行技術及び技術常識（A1～A10）から当業者が予測し得ない程度の格別に顕著な効果が奏されるとも認められない。

#### 先行技術文献調査結果の記録

##### ・調査した分野 IPC

|      |       |   |       |
|------|-------|---|-------|
| A61K | 9/00  | — | 9/72  |
| A61K | 47/00 | — | 47/48 |
| A61K | 8/00  | — | 8/99  |
| A61Q | 1/00  | — | 99/00 |

・先行技術文献 Journal of controlled release, 1999, Vol.59, No.1,  
pages 87-97

（注）法律又は契約等の制限により、提示した非特許文献の一部又は全てが送付されない場合があります。

この先行技術文献調査結果の記録は、拒絶理由を構成するものではない。

-----

この拒絶理由通知の内容に関する問い合わせ先

特許審査第三部 医療 北畑 勝彦

TEL. 03 (3581) 1101 内線 3451

FAX. 03 (3581) 1342